



NATURE SCIENCES SANTÉ

– Dossier

HYPERTROPHIE BÉNIGNE DE LA PROSTATE

LES SOLUTIONS NATURELLES

> P. 07/15



LA NIGELLE

DE L'USAGE TRADITIONNEL
À LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

> P. 04/06



– Entretien avec
Laurent Mouchiroud

LES MITOCHONDRIES
AU CŒUR DE LA RECHERCHE
SUR LE VIEILLISSEMENT

> P. 16/21

DIPLÔME D'UNIVERSITÉ

COLLÈGE SCIENCES ET TECHNOLOGIES

E-learning

AGRONOMIE DES PLANTES À VALEUR SANTÉ

(pour les compléments alimentaires
et les cosmétiques)

Ce Diplôme d'Université est proposé par l'université de Bordeaux en partenariat avec Bordeaux Sciences Agro. Le diplôme mutualise certains de ses enseignements avec la mention du master Biologie, Agrosociences.

**CES DIPLÔMES D'UNIVERSITÉ (D.U.)
PEUVENT ÊTRE SUIVIS À DISTANCE**

Formation originale traitant d'un sujet international : **LA QUALITÉ DES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES**

- Savoir formuler un complément alimentaire de qualité en adéquation avec la réglementation et le marché
- Formation réalisable à distance mélangeant des intervenants académiques et professionnels, et permettant de créer des réseaux
- Une formation diplômante (DU de l'université de Bordeaux)
- Formation disponible en anglais

Les stagiaires de formation continue peuvent travailler dans le secteur de la nutraceutique. Cette formation les rend attractifs pour les secteurs :

- AGRONOMIE DES PLANTES ET PRODUCTION
- INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE
- INDUSTRIE NUTRACEUTIQUE
- AGENCES SANITAIRES
- FORMULATION NUTRACEUTIQUE
- AGENCES RÉGLEMENTAIRES
- EXPORT

POUR S'INSCRIRE

Avoir au moins un niveau Licence en biologie ou chimie (180 ECTS),
ou
un niveau BAC+2 avec au moins 5 années d'expérience professionnelle
dans les domaines concernés par les compléments alimentaires
cités ci-dessus.

université
de **BORDEAUX**



FORMATION

**DU 24 SEPTEMBRE 2018
AU 12 JUILLET 2019**

120 heures

réparties sur 9 mois
(soit environ 30 min par jour)

INCLUANT :

48 heures de cours,
40 heures de projet collaboratif
30 heures de travail personnel
2 heures d'examen final

TARIF

2500 € nets

(droits d'inscription inclus)

INSCRIPTION

SERVICE DE FORMATION CONTINUE

formation.continue.st@u-bordeaux.fr

05 40 00 84 69 ou 25 74

CLÔTURE DES INSCRIPTIONS :

18 juillet 2018

RENSEIGNEMENTS

**DEMANDES D'INFORMATIONS
AUPRÈS**

DU PROF. C. BENNETAU

catherine.bennetau@u-bordeaux.fr

DU PROF. J.-M. MÉRILLON

jean-michel.merillon@u-bordeaux.fr

Plus d'informations :

www.u-bordeaux.fr/Formation-continue-ST



L'information indépendante sur la micronutrition et les compléments alimentaires.

ÉDITO



BRIGITTE KARLESKIND

© Orelie Grimaldi

Selon les chiffres récemment publiés par le Synadiet, le syndicat national français des compléments alimentaires, le secteur est en pleine croissance et a progressé depuis l'année passée de 5,8 % pour atteindre 1,8 milliard d'euros en 2017. La France représente 15 % du marché européen qui se concentre essentiellement, outre la France, sur trois pays, l'Italie, l'Allemagne et le Royaume-Uni.

En France, la belle santé de ce marché est en partie due à la politique de déremboursement des médicaments et à la promotion de la prévention. Lorsqu'un médicament est déremboursé, un complément alimentaire apparaît souvent dans la foulée.

Les segments de marché qui ont le vent poupe sont le sommeil et le stress, la digestion et les articulations, tandis que la beauté et le solaire perdent du terrain.

Le Synadiet a lancé un observatoire, en collaboration avec OpinionWay, pour mettre en lumière la place des compléments alimentaires dans un modèle de santé préventive. Les résultats de la première enquête révèlent qu'un Français sur deux déclare en consommer et en reconnaître les bénéfices. Mais elle nous apprend aussi que 73 % des consommateurs sont demandeurs d'informations. Ils souhaitent, en premier lieu, que les professionnels de santé soient plus en mesure de les conseiller et de les informer.

Rappelons que seules les indications validées par l'European Food Safety Authority (EFSA) sont autorisées à figurer sur les présentations comme sur les emballages des compléments alimentaires. On trouve donc des formulations type comme « participe à une fonction hépatique normale » ou « le magnésium participe au fonctionnement normal du système nerveux » et en sous-titre de leur nom, les produits annoncent par exemple « confort digestif » ou « confort respiratoire ». On comprend à cette lecture que le consommateur soit en demande d'informations.

B.K.



NATURESCIENCES SANTÉ

Directeur de la publication :

André Dunand

Rédactrice en chef :

Brigitte Karleskind

Périodicité :

6 numéros par an + 2 hors-série

Abonnement annuel :

- version papier : 36 € ou CHF 39

- version électronique : 32 € ou CHF 35

Conception & réalisation : Influence Graphik*

Crédit photos : © Shutterstock, Orelie Grimaldi

Impression : Corlet

Imprimé en France



10-31-1510

Contact & courrier :

CP 154, CH-1752 Villars-sur-Glâne, Suisse

Tél. : +41 (0)26 408 86 34

Courriel : accueil@nature-sciences-sante.eu

www.nature-sciences-sante.eu

LA NIGELLE

DE L'USAGE TRADITIONNEL À LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

> P. 04/06

HYPERTROPHIE BÉNIGNE DE LA PROSTATE

LES SOLUTIONS NATURELLES

> P. 07/15

LES MITOCHONDRIES AU CŒUR DE LA RECHERCHE SUR LE VIEILLISSEMENT

ENTRETIEN AVEC LAURENT MOUCHIROUD

> P. 16/21

LA BEAUTÉ ET LA SANTÉ DES CHEVEUX ET DES ONGLES

VIENNENT AUSSI DE L'INTÉRIEUR

> P. 22/26



LA NIGELLE

DE L'USAGE TRADITIONNEL À LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Les médecines traditionnelles font appel aux propriétés de la nigelle pour traiter différentes maladies depuis plusieurs milliers d'années. La recherche scientifique s'y intéresse depuis relativement peu de temps. Elle commence à étudier et à confirmer certains de ses usages. Ses effets, notamment sur l'asthme, la rhinite allergique, la polyarthrite rhumatoïde ou le diabète, ont fait l'objet de publications scientifiques récentes.

La nigelle (*Nigella sativa*) que l'on appelle aussi cumin noir est une plante aromatique de la famille des renonculacées. Elle doit son nom, qui provient du latin *niger* signifiant noir, à la couleur de ses graines.

C'est une plante herbacée annuelle d'une soixantaine de centimètres de hauteur. Elle est originaire d'Asie occidentale et s'est propagée jusqu'en Afrique. Elle est très répandue en Inde, dans certains pays méditerranéens comme la Syrie et la Turquie, ainsi que dans les pays d'Afrique du Nord.

Les principaux producteurs de nigelle sont l'Inde, le Pakistan, l'Iran, l'Irak, la Syrie et l'Égypte, là où elle est abondamment utilisée comme épice.

SON USAGE CULINAIRE

Les graines de nigelle sont présentes dans de nombreuses recettes de cuisine orientales et indiennes.

Entières ou moulues, elles servent d'épice. On les saupoudre sur le pain, les pâtisseries, les plats sucrés, les fromages, les soupes... Elles sont également utilisées pour l'assaisonnement des salades et la préparation des vinaigrettes. Dans la cuisine méditerranéenne, l'huile de nigelle peut être mélangée à de l'huile d'olive pour cuire les viandes et les poissons.

DES PROPRIÉTÉS MÉDICINALES CONNUES DEPUIS PLUSIEURS MILLIERS D'ANNÉES

La nigelle est citée comme traitement de la toux et des maladies pulmonaires dans un papyrus rédigé entre 1600 et 1500 avant Jésus-Christ. Il fait allusion à une pharmacopée égyptienne répertoriant plus de 700 substances

pour la plupart tirées du règne végétal, et intitulée *Livre des préparations de médicaments pour toutes les parties du corps humain*.

Une fiole d'huile de nigelle a été retrouvée dans le tombeau de Toutankhamon. Les médecins personnels des pharaons utilisaient cette huile pour son action digestive après des repas copieux, pour soulager les maux de tête, de dents, les inflammations et allergies en tous genres.

Pedanius Dioscorides préconisait l'usage des graines de nigelle contre les maux de tête et de dents, les affections des yeux et les morsures d'araignées. Plus tard, le médecin perse, Avicenne, la recommande dans le traitement de la dyspnée, de l'asthme et des bronchites.

La nigelle est employée depuis des siècles dans les pays du Proche à l'Extrême-Orient pour traiter des problèmes de santé extrêmement divers incluant notamment l'asthme bronchique, la bronchite, les rhumatismes et les douleurs inflammatoires qui lui sont associées, les troubles digestifs, et pour stimuler le système immunitaire ou la production de lait chez la femme allaitante...

DES PROPRIÉTÉS ANTI-INFLAMMATOIRES ET IMMUNOMODULATRICES

Les graines de nigelle contiennent à la fois une huile grasse et une huile essentielle avec un principe actif très important, la thymoquinone, un puissant antioxydant avec des propriétés anti-inflammatoires et antihistaminiques. Des données expérimentales suggèrent que des extraits de graines de nigelle et/ou la thymoquinone pourraient avoir des effets bénéfiques sur la régulation de réactions immunitaires et inflammatoires impliquées dans différentes maladies infectieuses et non infectieuses⁽¹⁾.

(1) Majdalawieh AF et al., Immunomodulatory and anti-inflammatory action of *Nigella sativa* and thymoquinone: A comprehensive review. *Int Immunopharmacol* 2015 Sept; 28 (1): 295-304.



DES EFFETS BÉNÉFIQUES SUR L'ASTHME

L'asthme est une maladie chronique des voies respiratoires. L'inflammation des bronches est pratiquement permanente, même dans les formes légères. Les polynucléaires éosinophiles sont des cellules de l'inflammation, capables de sécréter toute une série de médiateurs et de protéines particulièrement néfastes pour l'épithélium bronchique. Ils jouent donc un rôle important dans la maladie. L'asthme est caractérisé par une hyperactivité bronchique et un syndrome obstructif. L'objectif du traitement est de contrôler et de réduire la sévérité des exacerbations.

Les effets bénéfiques de la nigelle ont été évalués dans des études *in vitro*, sur des modèles animaux et dans des études cliniques. Dix-neuf études précliniques et sept études cliniques ont rapporté des effets sur différents aspects de la maladie.

Ainsi, 80 patients asthmatiques ont été enrôlés dans une étude et ont reçu quotidiennement pendant quatre semaines 500 mg d'huile de nigelle ou un placebo. Les résultats montrent que cette prise est associée à des scores de tests de contrôle de l'asthme significativement meilleurs. Elle fait passer le nombre d'éosinophiles dans le sang de 50 à 15 cellules par millilitre. La fonction pulmonaire a également été améliorée, mais pas de façon statistiquement significative⁽²⁾. Les chercheurs concluent que d'autres études devront confirmer ces résultats en suivant des asthmatiques sur une plus longue période.

Un autre essai clinique a évalué les effets de la prise de nigelle sur les mesures cliniques et les indicateurs de l'inflammation et de la constriction des voies respiratoires. Soixante-seize patients présentant un asthme partielle-

ment contrôlé participaient à cet essai. Ils suivaient depuis plus ou moins trois mois un traitement quotidien avec des corticoïdes inhalés, sans autre médicament de l'asthme que des bêta-agonistes d'action courte, des bronchodilatateurs. Ils ont reçu pendant douze semaines, quotidiennement, un ou deux grammes de graines de nigelle ou un placebo. Ils continuaient à prendre les corticoïdes inhalés. La prise de graines a amélioré le contrôle global de la maladie et diminué les exacerbations. Elle a également renforcé la fonction pulmonaire. Elle a provoqué une augmentation significative de l'interféron gamma connu pour sa capacité à diminuer l'inflammation. Prolongée, cette dernière peut, en effet, avoir comme conséquence un remodelage des tissus pulmonaires. Pour les chercheurs, en favorisant la réduction de la sévérité de ce remodelage, la prise de nigelle aiderait à prévenir le déclin progressif et irréversible des voies respiratoires⁽³⁾.

UN TRAITEMENT ADJUVANT DES ALLERGIES

Une allergie est une réaction de l'organisme, plus précisément du système immunitaire, qui se manifeste à l'occasion d'un contact avec une substance spécifique que l'on nomme allergène. Lors de sa première rencontre avec l'organisme, celui-ci est pris en charge par les macrophages, un type particulier de globules blancs. Ce premier contact déclenche la synthèse d'anticorps : les immunoglobulines de type E ou IgE. Ces dernières se fixent sur les mastocytes et les basophiles, des cellules immunitaires contenant de nombreuses petites vésicules ou granulations, riches en médiateurs chimiques de l'inflammation. Le second contact provoque la libération de ces médiateurs chimiques, histamine, prostaglandines, leucotriènes..., déclenchant

(2) Koshak A et al., *Nigella sativa* supplementation improves asthma control and biomarkers. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Phytotherapy Research*. 2017 Mar; 31(3): 403-409.

(3) Salem AM et al., *Effect of Nigella sativa* supplementation on lung function and inflammatory mediators in partly controlled asthma: a randomized controlled trial. *Ann Saudi Med* 2017; 37(1): 64-71



ainsi une réaction inflammatoire et les manifestations de l'allergie pour laquelle les traitements classiques médicamenteux utilisent notamment des antihistaminiques. L'effet antihistaminique de la thymoquinone, un principe actif de la nigelle, a été démontré sur des macrophages de rats. Une étude portant sur 24 sujets souffrant de rhinite allergique et suivant une immunothérapie allergénique spécifique montre que la prise de graines de nigelle constitue un traitement adjuvant bénéfique. Elle a eu un effet immunomodulateur et a amélioré les symptômes de l'allergie⁽⁴⁾. Une autre étude a porté sur 66 patients présentant une rhinite allergique. Les sujets ont pris de la nigelle pendant trente jours. Les résultats montrent qu'elle a réduit les symptômes, congestion du nez, crises d'éternuements... dès la fin de la première semaine de supplémentation⁽⁵⁾. Elle semble donc un traitement potentiel intéressant de la rhinite allergique. Ces résultats doivent cependant être confirmés par une étude sur un plus vaste échantillon de personnes.

UNE ACTION SUR L'INFLAMMATION DES ARTICULATIONS

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire chronique des articulations dont elle provoque une destruction progressive, due à un dérèglement du système immunitaire. La maladie évolue par poussées inflammatoires successives de durée et d'intensité variables. La présence d'un niveau élevé de dérivés actifs de l'oxygène, des radicaux libres, dans le liquide synovial, contribuerait à détruire l'articulation.

Sur des modèles animaux d'inflammation, la thymoquinone, un principe actif de l'huile de nigelle abaisse le niveau élevé de cytokines pro-inflammatoires et pro-oxydantes.

Un essai clinique randomisé en double aveugle a étudié l'effet de l'huile de nigelle sur certaines cytokines inflammatoires et sur le statut antioxydant de femmes présentant une polyarthrite rhumatoïde. Vingt-deux ont été réparties en deux groupes, de façon aléatoire, et ont reçu deux fois par jour 500 mg d'huile de nigelle ou un placebo pendant huit semaines. Les résultats montrent une diminution des marqueurs du stress oxydant. Le nombre des cytokines anti-inflammatoires a été augmenté. La prise de nigelle a donc réduit l'inflammation et le stress oxydant. Ces résultats suggèrent que l'huile de nigelle pourrait constituer un traitement complémentaire bénéfique en cas de polyarthrite rhumatoïde⁽⁶⁾. Les mêmes scientifiques ont montré sur 43 patientes souffrant de cette même maladie que la prise d'huile de nigelle pendant deux mois a une action modulatrice sur des lymphocytes T, des cellules de l'immunité. Ces résultats indiquent également son intérêt dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde⁽⁷⁾.



UNE AIDE POUR CONTRÔLER LA GLYCÉMIE DES DIABÉTIQUES

Le diabète est caractérisé notamment par l'hyperglycémie, un niveau élevé de sucre dans le sang. L'hyperglycémie favorise l'installation d'un stress oxydant en perturbant l'équilibre naturel qui protège les tissus des effets délétères des radicaux libres. Le diabète de type II est également un facteur de risque reconnu de maladie cardiovasculaire et est associé à une perturbation du métabolisme des lipides et des lipoprotéines, leurs transporteurs.

Des études sur des modèles animaux de diabète de type II montrent que la nigelle a des effets hypoglycémiques et hypolipidémiques.

Une revue systématique et méta-analyse porte sur sept études et un total de 505 patients présentant un diabète de type II. Les sujets ont reçu de l'huile ou de la poudre de graines de nigelle ou un placebo pendant deux à douze mois. Les résultats montrent que la consommation de nigelle a induit une baisse significative de la glycémie à jeun. L'hémoglobine glyquée a également été réduite, indiquant un contrôle efficace de la glycémie pendant les deux à trois mois précédents. Les triglycérides sériques ont été abaissés par la consommation d'huile de nigelle. Le cholestérol LDL a été diminué par celle d'huile et de poudre de nigelle. L'effet de la nigelle sur le profil lipidique est probablement dû à son action antioxydante. Ces résultats suggèrent qu'elle pourrait constituer un traitement adjuvant intéressant du diabète de type II. Mais d'autres recherches sont cependant nécessaires pour confirmer ces résultats.

La nigelle est déconseillée chez la femme enceinte en raison d'effets abortifs à forte dose. Elle l'est également chez les femmes allaitantes, malgré un usage traditionnel pour favoriser la montée du lait.

(4) Isik H et al., Potential adjuvant effects of *Nigella sativa* seeds to improve specific immunotherapy in allergic rhinitis patients. *Med princ Pract* 2010; 19: 206-211.

(5) Nikaklihagh S et al., Herbal treatment of allergic rhinitis: The use of *Nigella sativa*. *American journal of otolaryngology* 32(5):402-7. October 2010.

(6) Hadi V et al., Effects of *Nigella sativa* oil extract on inflammatory cytokine response and oxidative stress status in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Avicenna J Phytomed* 2016 Jan-Feb; 6(1): 34-43.

(7) Hadi V et al., Immunomodulatory effect of *nigella sativa* oil on T lymphocytes in patients with rheumatoid arthritis. *Immunol Invest* 2016 May; 45(4): 271-83.



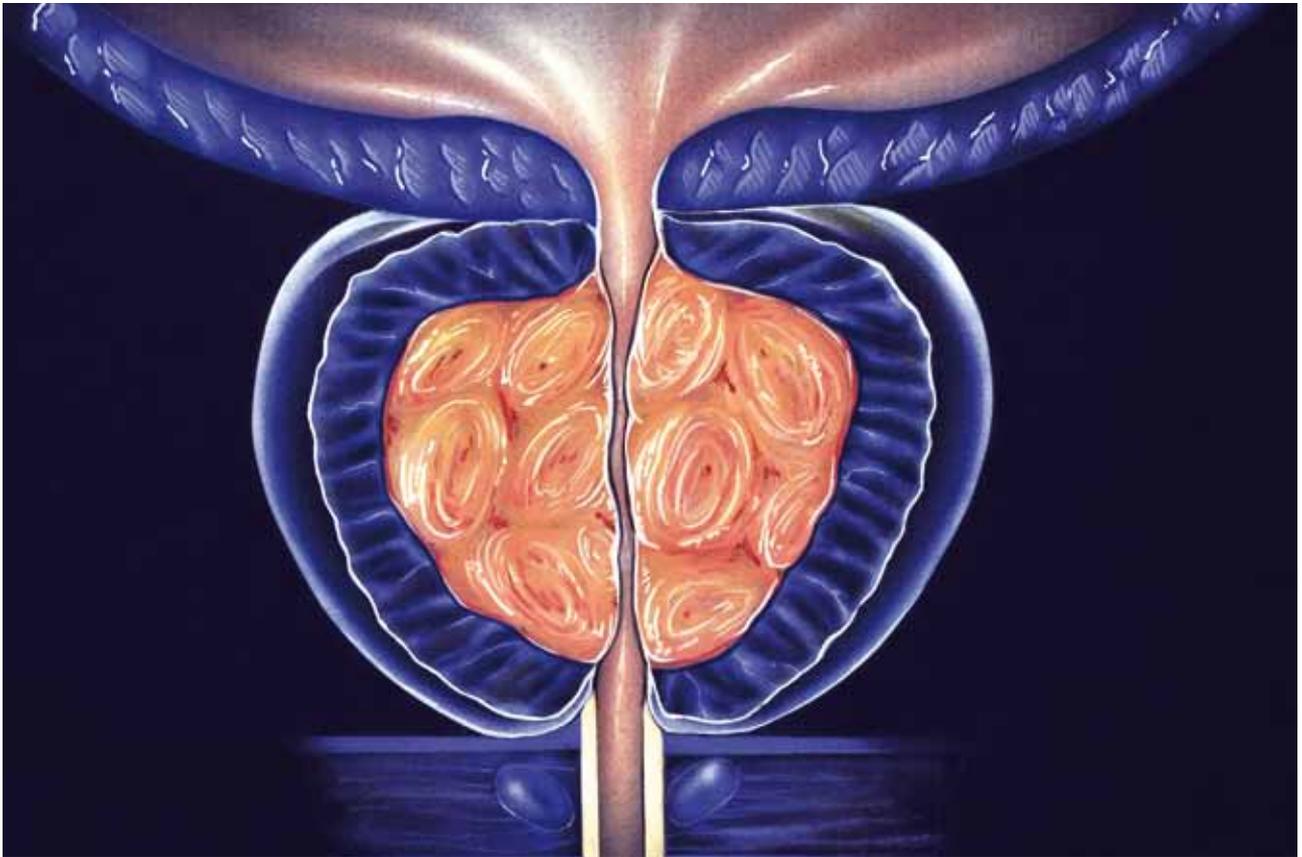
HYPERTROPHIE BÉNIGNE DE LA PROSTATE

LES SOLUTIONS NATURELLES

.....

L'hypertrophie bénigne de la prostate ou adénome prostatique est l'une des pathologies les plus fréquentes chez l'homme vieillissant. Soixante-dix pour cent des hommes de plus de 60 ans et 90 % des plus de 70 ans sont touchés. Seulement 30 % des hommes concernés se font soigner, la majorité préférant ne pas en parler, même avec leur médecin.

Les traitements classiques, alpha-bloquants et inhibiteurs de l'enzyme 5-alpha-réductase, sont parfois indispensables. Dans de nombreux cas cependant, des modifications des habitudes de vie associées à la prise d'extraits de plantes et de nutriments essentiels peuvent aider à réduire les symptômes et à diminuer ou repousser le recours aux médicaments.



La prostate est une petite glande de la taille d'une noix située sous la vessie. Elle entoure la partie supérieure de l'urètre, là où il la rejoint. Celle d'un nourrisson ne pèse que quelques grammes. Elle grossit au cours de la puberté et vers 20 ans, son poids est d'environ 20 grammes. Son second cycle de croissance débute vers 40 ans. À la fin de ce cycle, la prostate peut faire plus de 60 grammes.

COMMENT SE MANIFESTE-T-ELLE ?

L'hypertrophie se manifeste par une augmentation du volume de la partie centrale de la prostate, ce qui entraîne des troubles urinaires plus ou moins gênants. En grossissant, elle comprime progressivement l'urètre, rendant le passage de l'urine plus difficile. La vessie commence par lutter contre cet obstacle en se contractant plus souvent. Elle provoque ainsi des envies fréquentes d'uriner, soudaines et urgentes. Ensuite, elle devient moins efficace. Une poussée abdominale devient alors nécessaire, le jet d'urine diminue nettement, la vessie ne se vide plus complètement, puis la miction va se faire au goutte-à-goutte. L'émission d'urine commence lentement, le flux est faible et des gouttes continuent à s'écouler pendant une minute ou deux. De surcroît, il reste la sensation que la vessie ne s'est pas complètement vidée. Ses parois et celles de l'urètre sont irritées et provoquent des envies d'uriner plus fréquentes qui sont particulièrement gênantes la nuit, entraînent des éveils fréquents, et altèrent donc la qualité du sommeil.

DES COMPLICATIONS POSSIBLES

Différents types de complications peuvent survenir, mais ce risque est faible en cas de suivi médical sérieux et régulier.

Le fait que la vessie ne se vide pas complètement favorise la prolifération des bactéries et les infections urinaires. Des dépôts de minéraux peuvent se constituer, irriter la paroi de la vessie et empêcher l'évacuation de l'urine. Une rétention urinaire soudaine qui se manifeste par une incapacité d'uriner malgré un besoin impérieux peut également se produire. Enfin, la rétention chronique d'urine dans la vessie et des infections urinaires à répétition peuvent, à long terme, altérer le fonctionnement des reins.

LES TRAITEMENTS CLASSIQUES

Les traitements médicamenteux font appel principalement à trois familles de médicaments. Les alpha-bloquants détendent rapidement les muscles de la vessie, de l'urètre et de la prostate pour faciliter le passage de l'urine. Les inhibiteurs de l'enzyme 5-alpha-réductase sont prescrits pour freiner l'augmentation de la taille de la prostate et bloquent l'action de la testostérone. Plus rarement, des anticholinergiques peuvent être associés à des alpha-bloquants.

DE MULTIPLES FACTEURS SONT IMPLIQUÉS DANS SON DÉVELOPPEMENT

Les causes de l'hypertrophie bénigne de la prostate ne sont pas clairement identifiées et l'on sait que plusieurs facteurs sont impliqués dans le contrôle de la croissance des cellules de la prostate et qu'il existe probablement une composante génétique. Les androgènes, les œstrogènes, le style de vie, et en particulier l'alimentation et l'activité physique jouent aussi un rôle. Des troubles métaboliques, l'excès de poids, l'inflammation, le stress... semblent également avoir une incidence.

LA PLACE DES ANDROGÈNES ET DES ŒSTROGÈNES

Le nombre de cellules prostatiques est dépendant de l'équilibre entre la prolifération et l'apoptose, la mort cellulaire. L'augmentation du volume de la prostate est donc liée à des phases de prolifération cellulaire intensives. Sur des modèles animaux, la testostérone a montré qu'elle augmente la prolifération cellulaire et inhibe l'apoptose. Plus exactement, c'est sa forme active, appelée dihydrotestostérone (DHT) qui stimule la croissance cellulaire.

La testostérone est convertie systématiquement en DHT par une enzyme connue sous le nom de 5-alpha-réductase. Cette forme se lie beaucoup plus facilement aux sites des cellules de la prostate qui régulent sa croissance. Une fois liée, elle active des facteurs de croissance appelés insulin-like growth factor 1 (IGF-1) qui stimulent la prolifération cellulaire.

Avec l'âge, la production de testostérone s'affaiblit. De plus, les niveaux de testostérone libre, physiologiquement active, diminuent encore plus brutalement à cause d'une augmentation des liaisons à une protéine appelée sex hormone binding globulin (SHBG). À partir de 40 ans et jusqu'à 70 ans, la testostérone libre diminue environ de 1 % par an.

Une des causes du développement de l'hypertrophie de la prostate est le déséquilibre qui se crée avec les années entre les niveaux d'œstrogènes et ceux de testostérone. Avec l'âge, les œstrogènes augmentent et viennent stimuler la croissance des cellules de prostate. Les hommes avec une prostate volumineuse ont tendance à avoir des taux sériques d'œstrogènes plus élevés. Néanmoins, leur rôle est plus controversé que celui de la testostérone.

Le rôle de la SHBG est de maintenir un équilibre hormonal dynamique. Elle se lie ou s'attache aux hormones et les transporte vers différents sites de récepteurs des membranes cellulaires à travers tout l'organisme. L'effet dépend de l'hormone à laquelle elle s'est liée et vers quel site récepteur elle la transporte. Ainsi, chez l'homme, les œstrogènes et la dihydrotestostérone liés à la SHBG sont généralement transportés vers des sites récepteurs sur la prostate ; en quantité excessive, ils peuvent alors inciter les cellules de ses tissus à se diviser et à croître rapidement avec, pour résultat, une hypertrophie bénigne de la prostate. La plus grande partie de l'œstradiol est générée à partir de la testostérone par un phénomène d'aromatation, d'après l'enzyme qui le déclenche, l'aromatase.

LE SYNDROME MÉTABOLIQUE SERAIT UN FACTEUR DE RISQUE

Le syndrome métabolique fait référence à un ensemble d'anomalies incluant un excès de lipides, une glycémie à jeun élevée, une accumulation de graisse abdominale, un métabolisme perturbé de l'insuline ou une pression artérielle élevée... De solides données associent ce syndrome à une prostate plus volumineuse. Elles suggèrent que des perturbations métaboliques jouent un rôle dans le développement et la progression de l'hypertrophie de la prostate⁽¹⁾.

LE RÔLE DU SURPOIDS ET DE L'OBÉSITÉ

Des études ont observé qu'une adiposité accrue est associée à une prostate plus volumineuse. Les adipocytes, les cellules graisseuses, altèrent le métabolisme des hormones stéroïdes, induisent un stress oxydant et libèrent

(1) Sebastianelli A et al., Current status of the relationship between metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms. *European Urology Focus*, 2018 Mar 9; 474.



des cytokines inflammatoires, participant ainsi à la progression de l'hypertrophie de la prostate. Les hommes obèses auraient ainsi 3,5 fois plus de risque que les non obèses⁽²⁾.

L'INFLAMMATION ET LE STRESS OXYDANT SONT IMPLIQUÉS

Il est probable que l'inflammation joue un rôle dans le développement et la progression de l'hypertrophie de la prostate. Une inflammation histologique est en effet observée sur des échantillons de tissus provenant de biopsies ou d'opération chirurgicale de prostates hypertrophiées. De surcroît, dans ces tissus, les cytokines inflammatoires sont surexprimées. La cause sous-jacente de cette inflammation n'est pas clairement connue. Plusieurs hypothèses ont cependant été avancées : une réponse des tissus endommagés par une infection, une réponse auto-immune, en cas d'obésité et de graisse abdominale, une production excessive de cytokines inflammatoires par le tissu adipeux.

Par ailleurs, des marqueurs plasmatiques du stress oxydant sont plus élevés chez les hommes présentant une hypertrophie bénigne de la prostate⁽³⁾. Cette élévation est corrélée de façon significative à son poids. Le stress oxydant semble donc jouer un rôle dans la prolifération de ses cellules⁽⁴⁾.

PLUS D'ACTIVITÉ PHYSIQUE, MOINS DE RISQUE D'HYPERTROPHIE DE LA PROSTATE

L'activité physique et son augmentation ont été solidement associées à une diminution du risque de symptômes du bas appareil urinaire, d'hypertrophie histologique et clinique de la prostate ainsi que d'opération chirurgicale liée à ce problème. En 2008, l'analyse de onze études portant sur un total de plus de 43 000 sujets a montré que l'activité physique réduit le risque d'hypertrophie de la prostate et de symptômes du bas appareil urinaire⁽⁵⁾. Par ailleurs, les hommes qui pratiquaient une heure par semaine d'exercice physique avaient 13 % moins de risque d'avoir des mictions nocturnes⁽⁶⁾. Des activités physiques d'intensité faible à modérée comme marcher régulièrement à allure modérée avaient des effets bénéfiques. Ainsi, marcher trois heures par semaine apportait une diminution de 10 % du risque d'hypertrophie bénigne de la prostate. À l'inverse, les hommes qui passaient le plus de temps à regarder la télévision ou des vidéos (quarante heures ou plus par semaine) avaient deux fois plus de risque que ceux qui ne la regardaient que moins de cinq heures⁽⁷⁾.

Des activités relativement modérées semblent avoir un effet positif. Ainsi, lorsque des hommes participent aux activités de la maison comme le ménage ou le jardinage, les symptômes du bas appareil urinaire sont moins sévères indépendamment de la taille de la prostate⁽⁸⁾.

Plusieurs effets ont été proposés pour expliquer de quelle façon l'exercice physique exerce un effet protecteur sur la prostate. Parmi eux figurent la réduction de la taille corporelle, la baisse de l'inflammation systémique, la diminution de l'activité du système nerveux sympathique, la portion du système nerveux qui devient active au cours des périodes de stress, diminuant ainsi la sévérité des symptômes urinaires. L'exercice physique intensif peut aussi avoir un impact sur les niveaux de testostérone.

LE STRESS PEUT AGGRAVER CERTAINS SYMPTÔMES

Le stress peut aggraver les symptômes qui accompagnent l'hypertrophie bénigne de la prostate. En même temps, ce problème est lui-même également ressenti comme stressant. Et l'on comprend facilement pourquoi. L'envie urgente d'uriner qui déclenche la recherche frénétique de toilettes stresse même le plus détendu des hommes. Les envies d'uriner nocturnes qui interrompent le sommeil ajoutent encore à la détresse mentale.

Quatre-vingt-trois hommes âgés d'environ 68 ans avec un diagnostic d'hypertrophie bénigne de la prostate ont été enrôlés dans une étude qui a évalué les liens entre le stress et les symptômes urinaires. Les résultats indiquent qu'avoir eu une vie stressante n'a pas d'incidence, et la taille de la prostate de ces hommes était même plus petite. Par contre, le stress récent, lui, augmente la sévérité des symptômes urinaires : les hommes rapportant avoir été récemment soumis à un stress élevé avaient plus de difficultés à vider leur vessie que les autres⁽⁹⁾.

Deux mécanismes pourraient expliquer le lien existant entre la prostate et le stress. L'un d'eux implique les hormones. Une partie du cerveau, l'hypothalamus, contrôle l'hypophyse ou glande pituitaire responsable de la sécrétion de plusieurs hormones, incluant la testostérone. L'autre impliquerait le système nerveux sympathique. Le stress provoque la libération d'adrénaline. La prostate et la vessie contiennent des récepteurs alpha qui répondent à l'adrénaline en stimulant les cellules des muscles lisses. Lorsque les cellules musculaires se contractent, elles rétrécissent l'urètre, ralentissant ainsi le flux urinaire et empêchant la vessie de se vider complètement⁽¹⁰⁾.

(2) Parsons JK et al., *Metabolic factors associated with benign prostatic hyperplasia*. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2562-2568.

(3) Kaya E et al., *Oxidative stress in patients with prostate cancer, benign prostatic hyperplasia and asymptomatic inflammatory prostatitis: a prospective controlled study*. *Adv Clin Exp Med*. 2017; 26(7): 1095-1099.

(4) Vital P. et al., *Oxidative stress promotes benign prostatic hyperplasia*. *Prostate*. 2016; 76(1): 58-67.

(5) Parsons JK et al., *Physical activity, benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms*. *Eur Urol* 2008 Jun; 53(6): 1228-35.

(6) Wolin KY et al., *Physical activity and benign prostatic hyperplasia-related outcomes and nocturia*. *Med Sci Sports Exerc* 2015 Mar; 47(3): 581-592.

(7) Dal Maso L et al., *Lifetime occupational and recreational physical activity and risk of benign prostatic hyperplasia*. *International Journal of Cancer*, 2006; 118: 2632-35.

(8) Fowke JH et al., *Association between physical activity, lower urinary tract symptoms (LUTS) and prostate volume*. *BJU int* 2013 Jan; 111(1): 122-128.

(9) Ulrich PM et al., *Stress, hostility and disease parameters of benign prostatic hyperplasia*. *Psychosomatic Medicine* 2005; 67: 476-82.

(10) Ulrich PM et al., *Physiologic reactivity to a laboratory stress task among men with benign prostatic hyperplasia*. *Urology* 2007; 70: 487-91.

ALIMENTATION, NUTRIMENTS & EXTRAITS DE PLANTES POUR AMÉLIORER LA SANTÉ DE LA PROSTATE



Une alimentation riche en fruits et légumes, des extraits de plantes comme le palmier nain, le prunier d'Afrique ou l'ortie... peuvent aider à soulager certains symptômes urinaires liés à l'hypertrophie de la prostate.

DES FRUITS ET DES LÉGUMES POUR RENFORCER LE STATUT ANTIOXYDANT

Le stress oxydant et l'inflammation semblent jouer un rôle important dans le développement et l'apparition de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Les fruits et légumes sont riches, notamment, en nutriments antioxydants avec, également des propriétés anti-inflammatoires. Une étude a examiné l'association entre la consommation de fruits et légumes, de micronutriments et l'hypertrophie bénigne de la prostate dans une vaste cohorte de sujets américains. Les résultats indiquent que globalement, consommer des légumes, des fruits et des légumes riches en bêta-carotènes, en lutéine et en vitamine C était modestement associé à un plus faible risque ⁽¹¹⁾. Un autre essai portant sur des sujets âgés chinois indique que ce type d'alimentation, plus spécifiquement de légumes à feuilles vertes était corrélé, sur une durée de quatre ans, à une amélioration des symptômes urinaires ⁽¹²⁾.



(11) Rohmann S et al., Fruit and vegetable consumption, intake of micronutrients and benign prostatic hyperplasia in US men. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 523-9.

(12) Liu Z et al., Fruit and vegetable intake in relation to lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction among southern Chinese elderly men. A 4-year prospective study of Mr OS Hong Kong. *Medicine (Baltimore)*, 2016 Jan; 95(4): e2557.



LE PALMIER DE FLORIDE OU PALMIER NAIN (*SERENOA REPENS*)

Les Séminoles, les Amérindiens qui peuplaient autrefois la Floride, utilisaient les baies de palmier nain pour soulager différents troubles du système urinaire chez les hommes. L'extrait de palmier de Floride est largement employé en Europe et aux États-Unis dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Un rapport publié aux États-Unis en 2006 notait que plus de 2 millions d'hommes le prenaient pour cette indication.

Les fruits du palmier nain contiennent principalement des acides gras, des stérols, des flavonoïdes ainsi que du bêta-sitostérol, du campestérol et du cycloarténol.

L'extrait de palmier nain agit selon différents mécanismes. Il inhibe l'enzyme 5-alpha-réductase, interdisant ainsi la transformation de la testostérone en sa forme active. Il empêche également la liaison de la DHT aux récepteurs androgéniques. Par ailleurs, il diminue l'inflammation en freinant l'activité des enzymes inflammatoires COX-2 et 5-lipoxygénase, et en modulant celle de gènes en rapport avec l'inflammation. Enfin, il retarde la prolifération des cellules de la prostate.

Une multitude d'essais cliniques ont évalué l'efficacité et la tolérance d'une dose de 160 mg d'un extrait lipidostérolique de palmier nain, pris deux fois par jour. Ils montrent dans la majorité des cas que la prise d'extrait de palmier nain se traduit par :

- une augmentation du flux urinaire ;
- une diminution du volume urinaire résiduel dans la vessie ;
- une réduction des envies nocturnes d'uriner ;
- une amélioration de la qualité de vie.

Lorsque l'extrait du palmier nain est comparé au finastéride, un inhibiteur de la 5-alpha-réductase, les résultats semblent

équivalents avec, cependant, beaucoup moins d'effets secondaires pour le premier⁽¹³⁾. Il a également, sur une durée d'un an, des effets comparables à ceux du tamsulosine, un alpha-bloquant, sur les symptômes urinaires. L'extrait de palmier est le seul à agir sur la taille de la prostate et il provoque également moins de dysfonctionnements sexuels. Après trois mois de traitement, l'extrait de palmier nain améliore de façon plus importante les symptômes urinaires et il conserve sa supériorité dans la durée⁽¹⁴⁾.

Cependant, une revue systématique⁽¹⁵⁾ incluant trente-deux études contrôlées, randomisées, portant sur un total de 5 666 hommes testant les effets d'une dose quotidienne de 320 mg par jour d'extrait de palmier nain conclut à l'absence d'amélioration sur les symptômes urinaires. Les études analysées ont duré entre quatre et soixante-douze semaines, une seule ayant eu la longueur maximale. Dans son rapport d'évaluation du palmier nain en date de novembre 2014, l'agence européenne du médicament fait plusieurs remarques concernant cette revue systématique : cette analyse inclut des préparations et des doses très différentes. Elle note que cette méta-analyse, en raison de différentes erreurs, ne peut être prise en compte pour l'établissement de la monographie communautaire. Elle souligne également que seul l'extrait à l'hexane du fruit du palmier nain a réellement fait les preuves de son efficacité et de son innocuité. Une autre méta-analyse portant sur douze études randomisées contrôlées conclut à l'efficacité de cet extrait sur les symptômes urinaires liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate⁽¹⁶⁾.

Pour éviter de possibles et rares troubles intestinaux, il est préférable de prendre les extraits de palmier nain au cours d'un repas. Précisons que quatre à six mois de supplémentation peuvent être nécessaires avant de percevoir des effets bénéfiques.



(13) Carrao JC et al., Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1098 patients. *The prostate*, 1996; 29: 241-242.

(14) Debruyne F et al., Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with alpha-blocker (tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1 year randomized international study. *Eur Urol* 2002 May; 41(5): 497-506.

(15) MacDonald R et al., *Serenoa repens* monotherapy for benign prostatic hyperplasia(BHP): an updated Cochrane systemic review. *BJU Int* 2012 Jun; 109(12): 1756-61.

(16) Novara G et al., Efficacy and safety of hexanic lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) in the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Urol Focus* 2016 dec. 2(5): 553-561.



L'EXTRAIT DE PRUNIER D'AFRIQUE (PYGEUM AFRICANUM)

Des voyageurs européens ont commencé à s'intéresser aux propriétés de cet arbre dès le XVI^e siècle. À cette époque, ils découvrent que des tribus d'Afrique du Sud utilisent son écorce pour traiter les troubles de la vessie qu'ils appellent « la maladie du vieil homme ». L'écorce était prélevée sur les arbres avant d'être pulvérisée et consommée ensuite sous forme de thé.

On emploie l'extrait d'écorce de prunier d'Afrique, en Europe, depuis le milieu des années soixante, pour soulager les symptômes urinaires liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate. L'écorce contient, entre autres, des phytostérols et en particulier, du bêta-sitostérol, qui agiraient comme anti-inflammatoires en inhibant la production de leucotriènes, des prostaglandines pro-inflammatoires. Elle renferme également des triterpènes pentacycliques (acides ursolique et oléanique) qui ont des propriétés anti-œdémateuses ou décongestionnantes.

Plusieurs modes d'action ont été avancés sans qu'ils n'aient été clairement démontrés. Des études cellulaires et sur modèles animaux suggèrent une action sur des facteurs de croissance, avec un effet antiprolifératif. L'extrait d'écorce de prunier d'Afrique aurait également un effet anti-inflammatoire et antioxydant dus à la présence des phytostérols.

De nombreuses études randomisées et en double aveugle indiquent que l'extrait de prunier d'Afrique améliore de façon modérée certains symptômes liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate. En particulier, il agit sur les contractions de la vessie, il augmente le flux urinaire maximal, il réduit le volume urinaire résiduel et les mictions nocturnes.

Une méta-analyse porte sur dix-huit études contrôlées randomisées réalisées entre 1966 et 2000 incluant un total de 1 562 sujets atteints d'hypertrophie bénigne de la prostate. La durée moyenne de ces études était de 64 jours (allant de 30 à 122 jours). Dans l'ensemble, elles démontrent que la prise d'un extrait de prunier d'Afrique soulage nettement plus efficacement qu'un placebo les symptômes urinaires liés à l'hypertrophie de la prostate. Elle réduit les envies nocturnes d'uriner de 19 %, le volume urinaire résiduel de 24 %, tandis que le pic de flux urinaire est accru de 23 %. Les auteurs en concluent qu'un extrait standardisé de prunier d'Afrique peut constituer une option utile de traitement pour des hommes ayant de faibles symptômes urinaires associés à une hyperplasie bénigne de la prostate⁽¹⁷⁾.

L'EXTRAIT DE RACINE D'ORTIE (URTICA DIOICA)

La racine d'ortie tout comme la plante entière a été utilisée par la médecine traditionnelle comme astringent, diurétique et tonique. Au temps d'Hippocrate, l'ortie était employée pour traiter morsures et piqûres, les herboristes européens l'utilisaient en infusion pour les troubles respiratoires et les indigènes d'Amérique comme aide pendant la grossesse, l'accouchement ou l'allaitement.

Plus de vingt études cliniques portant sur un total de plus de 15 000 hommes ont démontré que, seul ou combiné à d'autres plantes, l'extrait d'ortie améliore les symptômes cliniques de l'hypertrophie bénigne de la prostate. En particulier, il exerce une action anti-prolifératrice agissant ainsi sur la taille de la prostate, il diminue la fréquence des besoins d'uriner ainsi que les mictions nocturnes et réduit le résidu post-mictionnel⁽¹⁸⁾.

(17) *Pygeum africanum* for benign prostatic hyperplasia. Wilt T. et al. *Cochrane Database Syst rev* 2002; (1): CD001044.

(18) *European Scientific Cooperative on Phytotherapy, ESCOP Monographs on the medical uses of plant drugs, 1st ed., ESCOP, Exeter, UK, 1997, fascicule 2.*



La commission E allemande et l'ESCoP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy) recommandent son utilisation spécifiquement pour soulager les troubles urinaires associés à l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Des travaux de recherches indiquent que l'extrait de racine d'ortie exerce ses effets bénéfiques à travers différents mécanismes impliqués dans la croissance des cellules de prostate. Il agit notamment sur l'activité de l'enzyme 5-alpha-réductase et freine la conversion de la testostérone en sa forme active, la DHT. Il inhibe également l'activité de l'aromatase et diminue la production d'œstrogènes. Il interfère par ailleurs avec la SHBG.

En Europe, l'extrait de racine d'ortie est fréquemment utilisé associé à l'extrait de palmier nain. Une étude randomisée⁽¹⁹⁾ en double aveugle a comparé les effets d'une association de palmier scie et d'ortie à ceux du finastéride sur 543 patients souffrant d'une hypertrophie bénigne de la prostate de stade I ou II. Les deux traitements se sont montrés aussi efficaces l'un que l'autre sur différents paramètres : taux de flux urinaire, durée de la miction, scores IPSS et évaluation de la qualité de vie des patients. L'efficacité des deux traitements a augmenté avec leur durée. Ainsi, le score IPSS moyen est passé de 11,8 à 8 après quatre semaines de prise de l'association des deux extraits de plantes, puis à 6,5 après quarante-huit semaines. Dans le groupe prenant du finastéride, ce score est passé de 11,8 à 8 au bout de vingt-quatre semaines et à 6,2 après quarante-huit semaines. Les patients ont mieux supporté le traitement associant les deux plantes que le finastéride qui a provoqué une diminution de la libido et des dysfonctionnements sexuels.

L'EXTRAIT DE POLLEN DE SEIGLE

Le pollen est la semence mâle produite par les étamines des fleurs. Des extraits sont commercialisés depuis trente ou quarante ans dans différents pays d'Europe et d'Asie, notamment pour soulager les symptômes urinaires liés à l'hypertrophie de la prostate. Le procédé permettant de produire du pollen de fleurs en quantité suffisante a été mis au point par un Suédois appelé Cernelle. C'est à lui que l'un des extraits de pollen, le plus connu, doit son nom : Cernilton® ou Cernitin®. Pour ne pas créer d'allergie, le pollen doit être purifié avant d'entrer dans la composition d'un complément alimentaire.

En ce qui concerne la prostate, les extraits de pollen de fleurs agiraient notamment sur la formation et l'élimination de la DHT. Ils auraient également un effet anti-inflammatoire, relâcheraient les muscles entourant l'urètre et inhiberaient la croissance des cellules de la prostate.

Cependant, les études cliniques sont relativement peu nombreuses. Une synthèse systématique des essais conduits

avec un extrait de pollen de seigle a porté sur deux essais contrôlés contre placebo et deux essais comparatifs, l'un contre un extrait de prunier africain, l'autre contre un médicament utilisé au Japon pour traiter les symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate et contenant un mélange d'acides aminés. Ces études ont porté sur un total de 444 hommes et ont duré entre douze et vingt-quatre semaines. Les résultats indiquent que l'extrait de pollen de fleurs de seigle diminue le nombre des mictions nocturnes. Par contre, il n'a pas eu d'incidence sur le volume du flux urinaire, ni sur le résidu post-mictionnel ou le volume de la prostate. L'effet de l'extrait semble donc modeste. Les auteurs concluent que d'autres études randomisées, contrôlées et de plus longue durée doivent venir évaluer son efficacité clinique⁽²⁰⁾. Il en existe d'autres, publiées uniquement sur le site du fabricant de l'extrait.

LES LIGNANES DE GRAINES DE LIN

Les lignanes sont des composants naturels largement répandus dans les règnes animal et végétal. Elles sont constituées de formes glycosylées inactives (secoisolaricirésinol et matairésinol) qui, après hydrolyse enzymatique dans le côlon par la flore intestinale, donnent des composés actifs : l'entérodol (rapidement oxydé en entérolactone) et l'entérolactone.

Les lignanes sont présentes dans les aliments et les plantes en petites quantités et en particulier, dans les céréales complètes, les fruits et les légumes. L'alimentation quotidienne en apporte environ 1 mg par jour.

Les entérolactones sont capables d'inhiber la 5-alpha-réductase, réduisant ainsi le niveau de DHT. Ils agissent également sur le niveau des œstrogènes en neutralisant l'activité de l'enzyme aromatase. Par ailleurs, en inhibant leur liaison à la protéine de transport SHGB, ils permettent que le foie accélère leur élimination métabolique naturelle. Une étude sur un modèle animal d'hypertrophie bénigne de la prostate montre que la consommation de graines de lin réduit l'épaisseur de son épithélium⁽²¹⁾.

Quelques études cliniques ont évalué l'intérêt de la prise de lignanes du lin pour améliorer les symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Ainsi, la supplémentation pendant quatre mois avec 300 ou 600 mg a diminué les symptômes urinaires et amélioré la qualité de vie des sujets. La diminution des symptômes était corrélée aux concentrations plasmatiques des lignanes⁽²²⁾.

LES BÊTA-SITOSTÉROLS

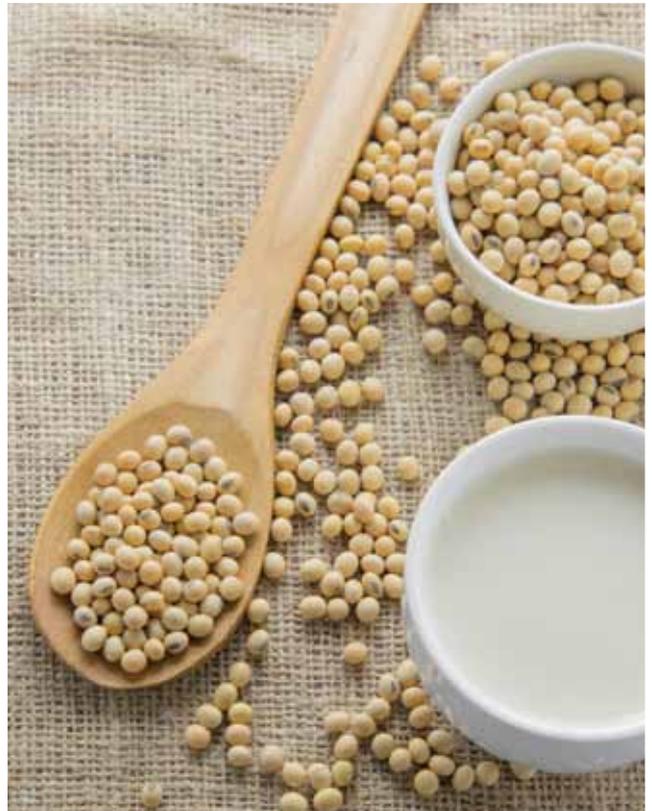
Ce sont des phytostérols que l'on trouve en abondance dans le soja et en moindre quantité, dans le prunier d'Afrique. Plusieurs études randomisées ont montré qu'ils pouvaient

(19) Sokeland J. et al., *Combination of Sabal and urtica extract versus finasteride in benign prostatic hyperplasia (stages I and II). Comparison of therapeutic effectiveness in one year double-blind study*, *Urology A*, 1997, 36(4): 327-33.

(20) Wilt TJ et al., *Withdrawn: Cernilton for benign prostatic hyperplasia*. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 May; (5): CD001042.

(21) De Amorim Ribeiro IC et al., *Flaxseed reduces epithelial proliferation but does not affect basal cells in induced benign prostatic hyperplasia in rats*. *Eur J Nutr* 2017; 56(3): 1201-10.

(22) Zhang W et al., *Effects of dietary flaxseed lignan extract on symptoms of benign prostatic hyperplasia*. *J Med Food*. 2008 Mar 21. 11(2): 207-14.



atténuer certains symptômes urinaires liés à l'hypertrophie de la prostate. Ainsi, la prise quotidienne de 180 mg de bêta-sitostérols pendant trois et six mois a amélioré les symptômes, le flux urinaire et le résidu post-mictionnel. Ces améliorations se sont maintenues pendant les dix-huit mois de suivi additionnel⁽²³⁾. Une revue systématique a porté sur quatre essais randomisés contrôlés incluant un total de 519 hommes. Les auteurs concluent de leur analyse que les bêta-sitostérols non glucosidiques améliorent les symptômes et les mesures de débit urinaire. Ils notent que leur efficacité à long terme, leur innocuité et leur capacité à prévenir des complications de l'hypertrophie bénigne de la prostate ne sont pas connues⁽²⁴⁾.

ISOFLAVONES DE SOJA, ZINC ET SYMPTÔMES URINAIRES

Les cellules épithéliales de la prostate contiennent des concentrations significativement plus élevées en zinc que n'importe quelle autre cellule de l'organisme. Mais ces concentrations sont beaucoup plus faibles dans les tissus de prostatites hypertrophiées. Le zinc accumulé dans ces cellules exerce un contrôle sur la croissance cellulaire. Le zinc agit en régulant l'expression

de gènes de croissance cellulaire dans les mitochondries. Il exerce également une action inhibitrice sur l'enzyme 5-alpha-réductase.

La daizéine est une isoflavone de soja. Des études sur des modèles animaux d'hypertrophie bénigne de la prostate indiquent que sa supplémentation prévient l'action de la testostérone et favorise l'apoptose de cellules de la prostate inhibant ainsi sa croissance. Une étude pilote indique que la prise quotidienne de 40 mg d'isoflavones de soja pendant douze mois a amélioré légèrement les symptômes urinaires d'hommes présentant une hypertrophie bénigne de la prostate⁽²⁵⁾, par rapport au placebo.

Soixante et onze sujets ont été enrôlés dans une étude pour évaluer l'efficacité d'un complément alimentaire contenant de la daizéine, de l'isolase, un mélange d'enzymes favorisant la biodisponibilité de la daizéine, et du zinc sur les symptômes urinaires associés à une hypertrophie bénigne de la prostate. Le complément alimentaire contenait 20 mg de daizéine, 20 mg de génistéine, 40 mg d'isolase et 10 mg de zinc. Les résultats montrent une amélioration des symptômes urinaires et de la qualité de vie des patients au bout de six mois de supplémentation⁽²⁶⁾.

(23) Berges RR, et al., *Treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia with beta-sitosterol: an 18-month follow-up.* BJU Int. 2000 May; 85(7):842-6. PMID 10792163.

(24) Wilt T et al., *Beta-sitosterols for benign prostatic hyperplasia.* Cochrane Database Syst rev. 2000;(2): CD001043.

(25) Wong WCW et al., *Isoflavones in treating watchful waiting benign prostate hyperplasia: a double-blind, randomized controlled trial.* The Journal of Alternative and Complementary medicine, 2012; 18(1): 54-60.

(26) Tiscione D et al., *Daidzein plus isolase associated with zinc improves clinical symptoms and quality of life in patients with LUTS due to benign prostatic hyperplasia: results from a phase I-II study.* Archivio italiano di urologia e andrologia 2017; 89: 1.



LES MITOCHONDRIES AU CŒUR DE LA RECHERCHE SUR LE VIEILLISSEMENT

ENTRETIEN AVEC LAURENT MOUCHIROUD

.....

Laurent Mouchiroud travaille depuis maintenant huit ans, comme collaborateur scientifique, dans le laboratoire de physiologie intégrative et systémique du professeur Johan Auwerx, à l'École polytechnique fédérale de Lausanne. Nous lui avons demandé de nous parler des récentes découvertes de ce laboratoire sur le fonctionnement des mitochondries et sur des molécules et des nutriments qui peuvent l'améliorer.

Brigitte Karleskind : *Expliquez-nous ce que sont les mitochondries et le rôle qu'elles jouent dans l'organisme.*

→ **Laurent Mouchiroud** : Les mitochondries fabriquent l'énergie dont nos cellules ont besoin pour fonctionner, telles de véritables usines.

Elles permettent de convertir les nutriments que nous ingérons en ATP ou adénosine triphosphate, l'énergie utilisable par les cellules de notre corps. Cette molécule est ensuite utilisée par ces dernières pour fonctionner correctement.

Les mitochondries sont intéressantes parce qu'elles ont un rôle important. Mais pas seulement. Leur origine est assez surprenante. Elles proviennent en fait de bactéries archaïques. Il y a plusieurs millions d'années, un processus d'endosymbiose de ces bactéries dans des cellules eucaryotes s'est produit et ces deux unités ont commencé à évoluer ensemble. Avec le temps, une très grande majorité des gènes présents dans ces micro-organismes ont été transférés dans le génome de l'hôte, donc dans l'ADN nucléaire de la cellule.

Aujourd'hui, ces mitochondries, ces anciennes bactéries, sont parfaitement adaptées au fonctionnement des cellules. Elles ont un ADN spécifique, un ADN mitochondrial qui code pour treize protéines clés pour leur fonctionnement. Et, de l'autre côté, dans le noyau de nos cellules, dans l'ADN nucléaire, il y a 1 500 autres protéines, également indispensables à ce fonctionnement. Donc, vous voyez tout de suite la complexité du mécanisme pour orchestrer tout cela.

La mitochondrie est une organelle qui fonctionne en coopération dans nos cellules. Il existe une véritable communication entre la mitochondrie et le reste de la cellule. Pour fonctionner correctement, elle a besoin, à la fois, des 13 protéines qu'elle produit elle-même et des 1 500 qui proviennent du noyau de la cellule. C'est vraiment un mécanisme très fin et très bien contrôlé qui permet l'assemblage de toutes les protéines nécessaires à son fonctionnement.





B.K. : Quel est le rôle des mitochondries ?

→ **L.M. :** La fonction principale des mitochondries est de produire de l'énergie. Alors comment fonctionnent-elles ? Les nutriments ingérés vont bien sûr être dégradés au fur et à mesure avant de parvenir dans nos cellules. Ils vont arriver sous la forme de blocs vraiment très simplifiés, glucose, acides gras. Ce sont ces blocs nutritifs que la mitochondrie va transformer par un système de réactions enzymatiques. On parle ici du fameux cycle de Krebs et de la chaîne de transport des électrons aussi connue sous le nom de chaîne d'oxydation phosphorylative qui prend place dans la mitochondrie. Par ce processus, les molécules de glucose et d'acides gras vont être progressivement transformées par une succession d'enzymes spécifiques pour, finalement, produire de l'ATP tout en consommant de l'oxygène. Celui que l'on respire est, en quelque sorte, le fuel qui permet la production d'ATP.

B.K. : Et nous avons des mitochondries dans chacune de nos cellules.

→ **L.M. :** Oui, dans toutes les cellules. À l'exception des globules rouges qui n'en contiennent pas.

Quel est l'effet du vieillissement sur les mitochondries ?

→ **L.M. :** C'est un phénomène étudié depuis très longtemps. On essaie bien sûr de comprendre pourquoi on vieillit et quelles sont les causes de ce vieillissement. Au niveau de la mitochondrie, l'altération de son fonctionnement au cours du temps a été assez bien étudiée.

On s'est par exemple aperçu qu'au cours du vieillissement, dans certains types de tissus, la capacité « respiratoire » de production d'énergie des mitochondries diminuait. Leur morphologie aussi était altérée.

Les mitochondries sont extrêmement dynamiques. Ce sont des organelles dont la morphologie peut changer et s'adapter en fonction des besoins énergétiques de la cellule. Elles peuvent fusionner, fissionner, et également, être éliminées par un processus que l'on appelle la mitophagie. Au cours du temps, clairement, cette dynamique, la fonction de production de l'énergie, est de moins en moins efficace.

B.K. : Et de plus en plus de radicaux libres sont produits ?

→ **L.M. :** Les radicaux libres sont les produits dérivés du fonctionnement de la mitochondrie. Une théorie qui date du milieu des années cinquante, la théorie mitochondriale du vieillissement, a été émise par le gérontologue et biologiste américain Denham Harman. Selon cette théorie, avec le vieillissement, la mitochondrie accumule des mutations et est de moins en moins efficace. Dans le même temps, les ROS, les espèces réactives de l'oxygène, des radicaux libres, sont de plus en plus nombreuses et vont altérer le fonctionnement

d'autres protéines dans les cellules. Elles vont, donc, perturber le fonctionnement des cellules et produire un vieillissement de type oxydatif.

En fait, les choses sont plus complexes que cela. Cette théorie est toujours d'actualité, mais elle est peut-être moins mise en avant.

Nous savons maintenant que ces radicaux libres oxygénés sont également très importants pour les cellules. Ils ont aussi des rôles positifs possibles puisque ce sont des molécules de signalisation. En oxydant certains types de protéines, les radicaux libres activent des voies de signalisation ou, en tout cas, modulent leur fonctionnement. On s'est aussi rendu compte qu'en donnant des antioxydants, dans des modèles animaux, on ne freinait pas forcément le vieillissement. Si, par exemple, on inhibe par voie enzymatique, la fonction de « scavenger » de certaines protéines dont le rôle est d'éliminer les radicaux libres, ou si on les inactive génétiquement, les cellules ne produisent pas un vieillissement plus accéléré. Donc, on sait que ces radicaux libres sont toxiques pour les cellules parce qu'ils ont des effets délétères, mais c'est bien plus complexe que cela. Et le vieillissement ne dépend pas uniquement des espèces réactives de l'oxygène. De nombreux autres phénomènes sont impliqués.

Je parlais de son rôle dans la production d'énergie, mais la mitochondrie est également impliquée de façon importante dans la signalisation intracellulaire. Notamment, elle va permettre le relargage du calcium et on sait que la communication par le calcium est extrêmement importante dans les cellules. La mitochondrie est également au centre de la mort programmée des cellules ou apoptose. C'est-à-dire que, sous l'influence de signaux intrinsèques à la cellule, elle va relâcher certains indicateurs qui vont amener cette dernière à entrer en apoptose et à disparaître. Le rôle de la mitochondrie n'est donc pas seulement restreint à celui de la production d'énergie, mais elle intervient aussi dans la signalisation et la surveillance de la cellule.

B.K. : Je suppose que, par exemple, par rapport au cancer, elle joue un rôle primordial ?

→ **L.M. :** Oui, dans le cancer, la mitochondrie joue un rôle important. Les mitochondries sont des organelles bioénergétiques impliquées dans la signalisation cellulaire. Elles font partie intégrante de la détection de stress qui permet l'adaptation de la cellule à l'environnement. Par conséquent, il n'est pas surprenant que les mitochondries soient des médiateurs importants de la tumorigenèse. Ce processus nécessite, en effet, de la souplesse pour s'adapter aux altérations cellulaires et environnementales. Plusieurs aspects de la biologie mitochondriale, au-delà de la bioénergétique, soutiennent son implication dans la transformation cancéreuse, y compris la biogenèse mitochondriale, la dynamique de fission et de fusion, la sensibilité à la mort cellulaire, la régulation du stress oxydatif, le métabolisme

et la signalisation. Son implication dans le processus de tumorigenèse va dépendre de nombreux facteurs comme le tissu concerné, l'environnement tumoral et les prédispositions génétiques. Dans ce contexte, les mitochondries vont permettre de conférer une flexibilité considérable pour la croissance et la survie des cellules tumorales dans des environnements difficiles, tels que la privation de nutriments et l'hypoxie, c'est-à-dire l'absence d'oxygène, et elles sont donc des acteurs clés dans la tumorigenèse.

Les mitochondries ont un rôle important dans le cancer et dans bien d'autres maladies directement liées à l'âge.

B.K. : Peut-on inverser le vieillissement des mitochondries ?

→ **L.M.** : Comme la mitochondrie a son propre ADN, elle est extrêmement dynamique et un grand nombre de voies de signalisation convergent vers elle. Et il existe de nombreuses possibilités de moduler son fonctionnement : génétiquement, en modifiant son environnement ou par voie thérapeutique.

Énormément de travaux ont été réalisés pour comprendre toutes ces voies de signalisation qui convergent vers la mitochondrie et modulent son activité afin, justement, de proposer des solutions pour essayer qu'elle continue de bien fonctionner malgré le vieillissement.

Pour ma part, j'ai essentiellement travaillé dans ce domaine sur un modèle invertébré : le nématode *Caenorhabditis elegans* ou *C. elegans*. Ce petit ver transparent de la famille des nématodes d'à peine un millimètre de long a un avantage très important : il ne vit que deux à trois semaines. De plus, son génome a été parmi les premiers totalement séquencés à la fin des années quatre-vingt-dix. Il est particulièrement facile à manipuler génétiquement et à traiter avec des molécules. De surcroît, ses mitochondries sont extrêmement bien conservées. En fait, s'il y a bien un aspect de nos cellules que l'on retrouve de façon pratiquement universelle au cours de l'évolution, de la levure à l'homme, ce sont les mitochondries. *C. elegans* est donc un très bon modèle pour étudier leur rôle dans le vieillissement.

Une stratégie consiste à booster le fonctionnement des mitochondries ce qui veut dire favoriser leur biogenèse. Il s'agit d'essayer de faire en sorte qu'au cours du vieillissement, les cellules continuent de générer des mitochondries fonctionnelles pour contrecarrer justement la décrépitude des autres.

Une autre stratégie, également extrêmement intéressante, est de favoriser l'élimination le plus rapidement possible des mitochondries défectueuses pour éviter qu'elles produisent des radicaux libres ou qu'elles induisent des voies de signalisation aberrantes dans les cellules. C'est la mitophagie.

Une autre voie très prometteuse est de rendre les mitochondries plus « résistantes ». Dans nos cellules, il y a différentes voies de signalisation, des voies de stress qui permettent aux cellules de se défendre en cas d'agression. Il existe des défenses vis-à-vis du stress oxydatif avec notamment, les superoxydes dismutases, la glutathion peroxydase..., des défenses contre les « heat shock », les chocs thermiques. Ce sont des « heat shock proteins », des protéines de choc thermique qui vont permettre aux enzymes présentes dans les cellules de conserver une bonne configuration, en cas de choc thermique et donc de continuer à fonctionner normalement.

Le stress mitochondrial, quant à lui, est un aspect de recherches relativement récent. Il ne date que d'une dizaine d'années et à l'échelle de la science c'est relativement court. On a commencé à comprendre et à identifier de quelle façon cette voie de stress fonctionne dans les mitochondries et comment les protéines impliquées permettent de préserver leur fonctionnement en condition de stress.

Comme elles ont des fonctions essentielles, les mitochondries sont extrêmement sensibles et il existe plusieurs façons de les stresser. C'est l'un des aspects sur lequel nous travaillons dans notre laboratoire. Nous essayons de favoriser, d'induire un stress dans les mitochondries pour les inciter à développer des mécanismes de défense et qu'elles soient ainsi mieux armées face au vieillissement qui va arriver. Elles seront en quelque sorte « prétraitées » pour être en mesure de mieux résister aux agressions liées au vieillissement.

B.K. : Quelle est la place des nutriments dans ces recherches ?

→ **L.M.** : Prenons l'exemple de la stimulation de la mitochondrie, la biogenèse mitochondriale. Le resvératrol, qui est un polyphénol présent dans le raisin, converge vers des protéines extrêmement importantes, les sirtuines. Leur rôle est justement d'activer une voie moléculaire qui favorise la biogenèse mitochondriale. En fait, ces sirtuines sont extrêmement sensibles à un ratio très important dans la cellule, le ratio NAD⁺ / NADH. NAD, le nicotinamide adénine dinucléotide et le NADH, le NAD réduit, qui sont des coenzymes libérées lors de la production d'énergie au cours de l'oxydation du glucose.

Un dérèglement de ce ratio est un signe pour la cellule qu'il y a une carence énergétique quelque part et qu'il faut moduler l'activité de la mitochondrie, s'adapter, pour pouvoir continuer de fonctionner normalement. Et là, les sirtuines ont un rôle fondamental. Elles utilisent le NAD⁺ comme cofacteur. Donc, plus il y a de NAD⁺, mieux elles vont fonctionner et moins il y en a, plus ce sera difficile.



B.K. : Peut-on faire un apport en NAD+ ?

→ **L.M. :** Dans notre laboratoire, c'est un grand axe de recherches. Et nous ne sommes pas les seuls à travailler sur cet aspect. Pendant très longtemps, des groupes de chercheurs se sont focalisés sur les polyphénols comme activateurs des sirtuines. Notre laboratoire a notamment montré, sur des souris, que le resvératrol améliore le fonctionnement des mitochondries et exerce ainsi un effet protecteur contre des maladies métaboliques.

Mais le mode d'action des polyphénols est extrêmement complexe et n'est pas non plus bien élucidé pour l'instant. Et on s'est rendu compte qu'il existait de meilleures stratégies pour activer les sirtuines et favoriser la biogenèse mitochondriale. L'une d'entre elles est beaucoup plus efficace et est, à l'heure actuelle, un peu sous les feux de la rampe dans le domaine du vieillissement et dans celui des maladies qui l'accompagnent. Il s'agit de précurseurs du NAD. Ce sont, en fait, des molécules qui vont être utilisées pour générer du NAD. Nous allons parler d'une molécule sur laquelle nous travaillons actuellement, le nicotinamide riboside, un dérivé de la vitamine B3. Il est métabolisé pour produire du NAD et c'est un moyen efficace pour augmenter son niveau dans la cellule et donc, booster le fonctionnement de la mitochondrie.

B.K. : Cela a été démontré au niveau cellulaire ?

→ **L.M. :** Cela a été démontré sur énormément de modèles. Pour notre part, nous avons conduit plusieurs études avec le nicotinamide riboside en utilisant le nématode. Nous avons vu que l'on arrivait de façon très efficace à allonger sa durée de vie et à stimuler le fonctionnement de ses mitochondries au cours du vieillissement. Ensuite, nous l'avons utilisé sur des modèles cellulaires et nous avons vu que l'on réussissait à augmenter le niveau de NAD et l'activité mitochondriale. Puis, nous l'avons également testé sur des souris. Nous avons constaté qu'il avait des effets bénéfiques, notamment, sur une maladie assez dramatique qui est la dystrophie musculaire. Nous sommes également arrivés à allonger la durée de vie des souris. Les travaux les plus récents que nous avons réalisés ont également démontré que le nicotinamide riboside permettait d'améliorer, voire de limiter la progression de la maladie d'Alzheimer.

B.K. : Pouvez-vous nous en dire un peu plus sur le rôle des mitochondries dans la maladie d'Alzheimer ?

→ **L.M. :** La maladie d'Alzheimer est une maladie qui apparaît la plupart du temps avec l'âge et dont, en fait, on ne connaît pas grand-chose. On ne sait pas encore très bien quelles en sont les causes ni vraiment comment elle se développe. Et si on le savait, on serait capables de proposer des thérapies efficaces. À l'heure actuelle, ce n'est absolument pas le cas, et tous les

derniers traitements arrivés en phase clinique chez l'homme ont échoué. Il semble donc nécessaire d'explorer d'autres aspects que celui des plaques amyloïdes sur lesquelles les recherches se sont concentrées au cours de ces dernières décennies sans aucun succès. Il faut explorer d'autres pistes et celle des mitochondries semble extrêmement intéressante. L'on sait notamment que, chez les personnes atteintes de maladie d'Alzheimer, les mitochondries de leurs neurones sont défectueuses.

B.K. : Mais, est-ce une cause ou une conséquence ?

→ **L.M. :** C'est toute la question sur laquelle nous travaillons maintenant. Nous avons pu montrer qu'en améliorant le fonctionnement des mitochondries, on arrivait à ralentir la progression de la maladie. Ensuite, savoir de quelle façon ces mitochondries sont directement impactées par la maladie en tant que telle est une autre question. Est-ce que les mitochondries sont directement affectées par la maladie d'Alzheimer ou est-ce que ce sont des voies en amont qui le sont et qui vont entraîner leur dysfonctionnement ?

B.K. : Un stress oxydant est impliqué dans la maladie d'Alzheimer et on se pose la question de savoir si c'est le dysfonctionnement de la mitochondrie qui est à son origine ou si c'est autre chose.

→ **L.M. :** Exactement. Les causes et conséquences constituent tout un pan de recherches très actives dans ce domaine. Ce que nous avons confirmé, c'est que les mitochondries sont défectueuses chez les personnes atteintes de la maladie. Nous l'avons vérifié avec un collaborateur, aux États-Unis, qui nous a fourni des échantillons provenant de personnes atteintes de différents stades de la maladie d'Alzheimer. Ce que nous avons aussi observé, c'est que ces tissus présentaient également un dysfonctionnement de certaines protéines impliquées dans la régulation du stress mitochondrial. Par rapport à des individus sains, ces personnes avaient un problème de stress dans les mitochondries de leurs neurones.

Comme nous sommes spécialistes du stress mitochondrial, cela nous a mis sur une piste. Nous nous sommes demandé si, en restaurant un stress mitochondrial correct et en le poussant à son maximum, nous serions capables de protéger les mitochondries et donc d'affecter le développement de la maladie.

Une fois encore, nous avons utilisé notre modèle *C. elegans*. Nous avons cette particularité, quand même exceptionnelle, de pouvoir créer des modèles de vers « humanisés ». Nous avons utilisé une souche de ver qui contient la maladie d'Alzheimer humaine. Dans son état de vie normale, le ver ne développe bien sûr pas la maladie d'Alzheimer. Par contre, nous pouvons induire la maladie chez le ver en introduisant des plaques d'amyloïdes.

C'est extrêmement intéressant parce que l'on peut ainsi observer en accéléré la perte de capacité de mouvement chez ces vers générés pour produire la maladie d'Alzheimer. C'est un très bon modèle pour tester des hypothèses comme celle-ci. Cela va extrêmement vite et on peut tester de multiples stratégies génétiques ou thérapeutiques.

Nous nous sommes ainsi rendu compte qu'en boostant les défenses vis-à-vis du stress mitochondrial, nous étions capables de prévenir le développement de la maladie chez le ver. Nous sommes ensuite passés sur des modèles murins beaucoup plus proches de ce qui peut se produire chez l'homme. En utilisant la même stratégie, nous avons pu observer une amélioration significative de la fonction cognitive chez ces souris Alzheimer traitées avec le nicotinamide riboside.

B.K. : Et l'application chez l'homme, c'est pour quand ?

→ **L.M.** : Il faut réaliser des tests cliniques et cela demande bien évidemment de l'argent et du temps. Cela peut passer par des partenariats avec des laboratoires pharmaceutiques ou alors, la création d'entreprises de biotechnologie qui puissent arriver à lever les fonds nécessaires. C'est une question de mois ou d'années avant qu'un essai clinique se fasse avec ce type de molécule dans le domaine de la maladie d'Alzheimer. Mais c'est une piste à explorer plus en profondeur et je suis persuadé que ces tests cliniques auront lieu dans un futur pas si éloigné, compte tenu de l'urgence de trouver une thérapie efficace pour cette maladie.

B.K. : Le nicotinamide riboside a-t-il été étudié chez l'homme ?

→ **L.M.** : Une étude a été faite chez l'homme pour vérifier sa tolérabilité et donc, sa toxicité et aussi son effet sur la production de NAD. C'est une étude clinique qui a été réalisée il y a deux ans par le professeur Charles Brenner, aux États-Unis, et d'autres sont en cours ou sur le point d'être lancées. Beaucoup de laboratoires de recherche travaillent sur cette molécule.

B.K. : Elle est déjà disponible sous forme de compléments alimentaires aux États-Unis.

→ **L.M.** : Oui, mais, en France, en Europe, pas encore. Tout au moins, pas officiellement. Les études cliniques servent à valider l'utilité en tant que traitement thérapeutique. Pour l'instant, ce n'est pas considéré comme tel. Tout l'intérêt des études cliniques est de démontrer un effet tangible et réel sur une maladie donnée et c'est l'objectif de celles qui sont actuellement en cours.

B.K. : Vous avez participé, je crois, également à des travaux sur l'urolithine.

→ **L.M.** : Tout à fait. L'urolithine, c'est un autre aspect des travaux que nous avons réalisés dans le laboratoire. C'est assez fascinant lorsque l'on réfléchit à la prove-

nance de cette molécule et aux effets qu'elle peut avoir sur un organisme, sur l'homme, sur le ver ou sur la souris. L'urolithine est un métabolite dérivé d'ellagitanins que l'on trouve notamment dans la grenade. Les ellagitanins sont métabolisés, au niveau des intestins, par la flore intestinale pour au final générer de l'urolithine.

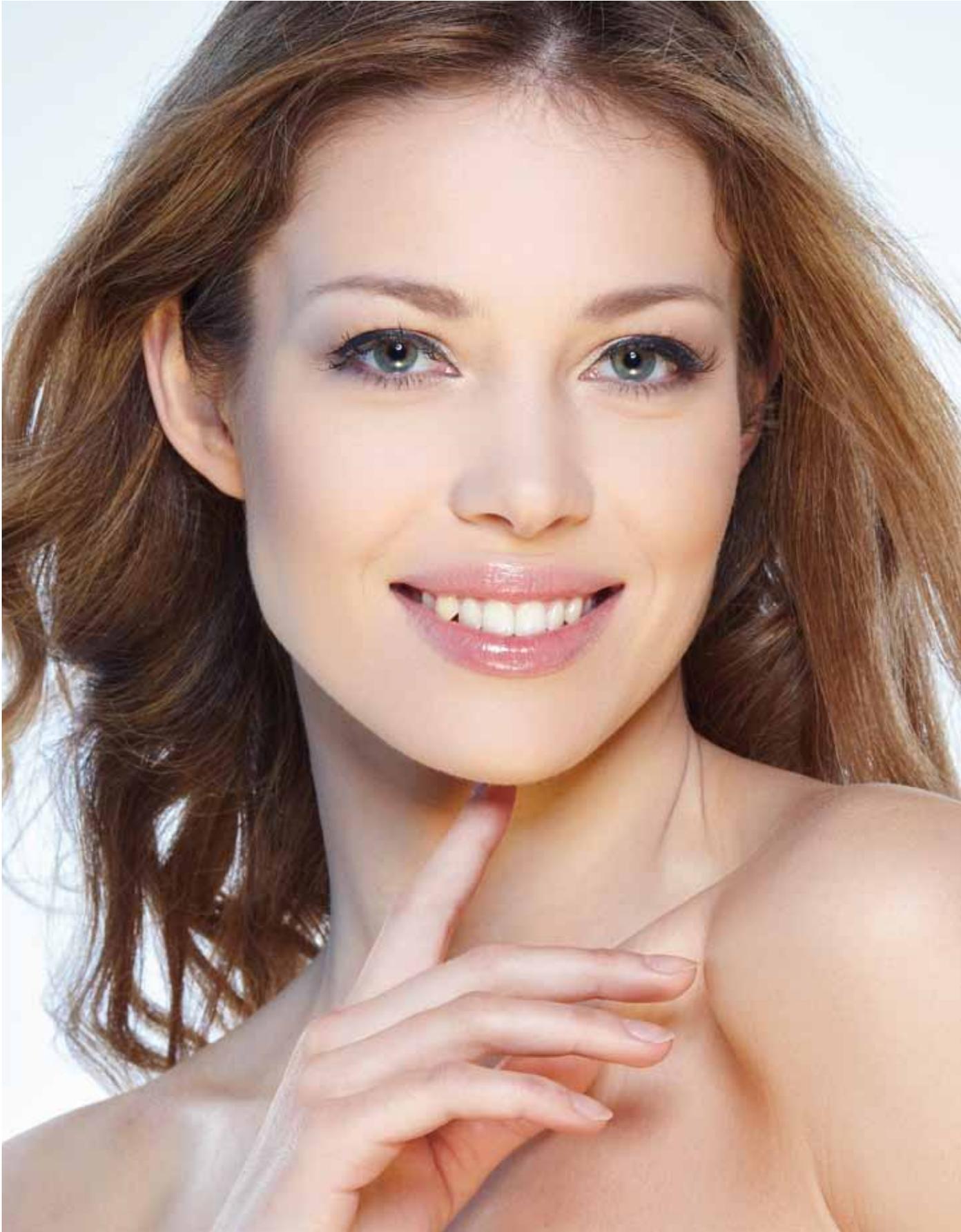
B.K. : Il me semble que nous n'avons pas tous une flore permettant cette métabolisation.

→ **L.M.** : Effectivement, nous ne sommes pas tous égaux face à la métabolisation des ellagitanins et de l'acide ellagique, en particulier. Nous n'avons pas tous la même flore intestinale et donc, nous ne métabolisons pas tous de façon aussi efficace l'acide ellagique en urolithine. C'est pour cela que nous avons travaillé directement avec l'urolithine pour nous affranchir de ce problème.

Nous avons commencé à travailler sur le ver. Ce qui était assez intéressant, justement, c'est d'observer que l'acide ellagique, chez le ver, n'avait pas d'effet. Par contre, si on le traitait avec de l'urolithine A, on allongeait sa durée de vie de plus de 50 %, on améliorait sa mobilité et son fonctionnement métabolique. Ces travaux sur le ver nous ont donc permis d'identifier le mode d'action de l'urolithine A. Et surtout, de comprendre de quelle façon elle fonctionnait pour avoir des effets bénéfiques sur la longévité. Elle agit en relançant la mitophagie, le processus qui permet aux cellules de se débarrasser des mitochondries défectueuses.

B.K. : Vous avez également fait une étude chez l'homme.

→ **L.M.** : Dans le cadre de notre laboratoire, nous avons réalisé une étude « préclinique » que nous avons publiée dans *Nature Medicine* et nous avons également validé nos résultats sur des modèles murins. Là, nous avons vu que nous arrivions à améliorer leur endurance et leurs capacités d'exercice. À la suite de cette publication, une étude clinique a été réalisée par une entreprise biotechnologique afin, tout d'abord, de vérifier la tolérabilité et la toxicité de la molécule. Les résultats étaient extrêmement positifs et ils ont également regardé l'effet de l'urolithine A sur certains paramètres mitochondriaux chez les personnes âgées. Le groupe en charge de l'étude clinique a pu démontrer des améliorations ou, en tout cas, des signes d'amélioration de certains paramètres des mitochondries. Depuis maintenant quelques semaines, Amazentis, l'entreprise en charge du développement de l'urolithine A, se lance dans des études cliniques beaucoup plus vastes et ciblées pour justement évaluer de façon concrète les effets de cette molécule. Le premier test clinique vise à vérifier que ce produit protège effectivement des individus de plus de 65 ans en bonne santé, mais qui commencent à donner des signes de fragilité musculaire. Le second, mené au Canada, cherche, lui, à montrer que l'urolithine améliore l'endurance de patients de 40 à 65 ans présentant une légère obésité.



LA BEAUTÉ ET LA SANTÉ DES CHEVEUX ET DES ONGLES VIENNENT AUSSI DE L'INTÉRIEUR

De multiples nutriments essentiels interviennent dans la croissance et le renouvellement des cheveux et des ongles. Des apports insuffisants en l'un ou plusieurs d'entre eux peuvent avoir des conséquences sur leur apparence et leur résistance.

Avec les années, notre organisme produit de moins en moins de kératine et de collagène, deux protéines de structure essentielles à la santé de tissus comme les cheveux ou les ongles.

Les ongles deviennent plus fragiles, se cassent plus facilement. Le passage des années augmente la chute des cheveux et leur propension à s'affiner tout en ralentissant leur croissance et en altérant leur pigmentation. Leur structure interne subit également des modifications et, entre autres, une diminution du contenu en acides aminés soufrés.

Ces signes apparents peuvent, en fait, refléter également des problèmes plus sérieux susceptibles d'inclure des modifications dans les parois des vaisseaux sanguins, dans les os, dans les tissus conjonctifs ou dans d'autres organes vitaux dans lesquels ces deux protéines de structure sont également abondamment présentes.

Des études ont montré qu'un apport nutritionnel insuffisant a des effets néfastes sur la santé des cheveux et des ongles. D'autres ont suggéré qu'une supplémentation orale en vitamines, minéraux, acides aminés... aurait des effets bénéfiques.

L'INFLUENCE DE LA MÉNOPAUSE

Chez une femme, la densité des cheveux peut varier pour différentes raisons. Cela peut notamment se produire au moment de la ménopause. Quotidiennement, une femme peut perdre jusqu'à 70 à 100 cheveux et cette perte devient problématique lorsqu'elle dépasse les 100. Vingt à soixante pour cent des femmes vont connaître une chute de cheveux importante avant d'atteindre l'âge de 60 ans. Pendant la période de péri-ménopause, les cycles menstruels deviennent irréguliers et plus longs. Puis, avec l'arrêt de la production d'œstrogènes, ils disparaissent. Certains troubles touchant la peau ou les cheveux peuvent apparaître à ce moment-là. La croissance des cheveux est, en effet, régie par l'action des hormones féminines. Les œstrogènes favorisent leur croissance et protègent le follicule pileux des androgènes. Lorsque la ménopause s'installe, les cheveux deviennent parfois plus fins et peuvent repousser moins vite et moins bien. C'est le moment de faire particulièrement attention à son alimentation et de faire appel, si nécessaire, à la supplémentation.



LA KÉRATINE, UNE PROTÉINE DE STRUCTURE MAJEURE

La kératine est une composante particulièrement importante des cheveux et des ongles. La tige du cheveu en est essentiellement constituée. Avec les années, la synthèse naturelle de la kératine diminue. Cela a pour conséquences une détérioration de la stabilité et de la flexibilité de la tige du cheveu. Ceux-ci deviennent plus vulnérables, plus sensibles à la sécheresse. Ils se cassent plus fréquemment lorsqu'on les brosse.

Les ongles sont eux aussi composés presque entièrement de kératine. Ils sont en fait formés d'une lame cornée flexible, lisse et translucide constituée par des cellules très denses et homogènes de kératine. Avec le vieillissement qui s'accompagne de la baisse de sa production, les ongles deviennent fragiles, ont tendance à se dédoubler et à casser. Ils contiennent également de l'eau, des lipides et des minéraux tels le calcium, le zinc ou le silicium.

Des scientifiques ont développé une kératine soluble. Une étude sur le site du fabricant de l'extrait breveté Cynatine HES suggère que sa consommation pendant trois mois améliore la qualité des ongles et les rend moins cassants, plus résistants et plus durs. Elle accroîtrait de façon significative la production de kératine. Une autre étude, de même origine, indique que la même prise par voie orale augmente de 20 % les propriétés structurelles et constitutives du cheveu.

Une étude randomisée, en double aveugle contrôlée contre placebo a porté sur 50 femmes présentant des signes de dommages sur leurs cheveux et leurs ongles. Elles étaient âgées de 40 à 71 ans. Elles ont reçu pendant quatre-vingt-dix jours 500 mg de kératine soluble associée à de la biotine, du zinc, du cuivre et des vitamines B3, B5 et B6 ou un placebo. Les résultats montrent une amélioration des cheveux et des ongles à la fin de la supplémentation ⁽¹⁾. La perte de cheveux au cours du lavage était réduite de 30 % et leur résistance augmentée de 12 %.

Un autre essai indique que la prise de deux gélules par jour de la même formulation a amélioré la force et l'apparence des ongles chez des femmes adultes. Au bout de quatre-vingt-dix jours de supplémentation, on a constaté sur leurs cheveux :

- une amélioration de 47,1 % de l'apparence subjective ;
- une amélioration de 5,9 % de la résistance ;
- une augmentation de 9,2 % des follicules en phase de croissance.

Et sur leurs ongles :

- une amélioration de 87,5 % de leur tendance à casser ;
- leur dureté a été augmentée de 50 % ;
- leur résistance à la cassure s'est accrue de 54,2 % ;

- leur intégrité globale a été améliorée de 33,2 % ;
- leur douceur a augmenté de 37,5 % ;
- et leur apparence naturelle a été améliorée de 20,8 %.

Une telle formulation, alliant kératine soluble, vitamines du groupe B et minéraux semble donc extrêmement prometteuse pour l'amélioration de l'apparence et de la santé des ongles et des cheveux.

LE COLLAGÈNE, L'AUTRE IMPORTANTE PROTÉINE DE STRUCTURE

Le collagène est également un élément constitutif important qui contribue à la croissance et à la force des cheveux. Leurs follicules en produisent certains types en quantités plus importantes que celles que l'on trouve dans la peau. Le fait que les cheveux deviennent plus fins avec le vieillissement ainsi que leur chute semblent associés à une diminution du collagène. Par ailleurs, des études préliminaires suggèrent que la consommation pendant trois mois de gélatine, une forme de collagène hydrolysé, redonne aux ongles leur aspect normal.

Des chercheurs ont développé une formulation brevetée constituée de différents peptides bioactifs de collagènes de type I. Ils apportent les acides aminés dont l'organisme peut avoir besoin pour produire de la kératine. Une étude ouverte indique que la consommation quotidienne de 2,5 g de cette formulation pendant vingt-quatre semaines soulage les symptômes d'ongles fragiles et améliore leur croissance. Celle-ci est augmentée de 12 % et la fréquence de cassure des ongles est réduite de 42 %. La majorité des sujets participant à l'étude ont constaté une amélioration de l'apparence de leurs ongles et ont été totalement satisfaits des résultats obtenus avec cette supplémentation ⁽²⁾.

Une autre équipe de chercheurs a testé une formulation comprenant des peptides, des acides gras, de l'acide hyaluronique, des protéines associées à du calcium, de la lécithine, du magnésium, de la vitamine E, du zinc, du cuivre, du manganèse, de la biotine et de la riboflavine. Cinquante-quatre femmes présentant des problèmes de peau, de cheveux ou d'ongles ont pris quotidiennement pendant huit semaines cette formulation sous la forme de 20 g de poudre. Les résultats montrent des améliorations des ongles fissurés et fragiles ainsi que des cheveux ternes et secs ⁽³⁾.

LES ACIDES AMINÉS SOUFRÉS PRÉDOMINANTS DANS LA KÉRATINE

La kératine est composée d'une combinaison de dix-huit acides aminés parmi lesquels, les acides aminés soufrés telles la cystéine et la méthionine sont prédominants. Les longues chaînes peptidiques qui la composent sont reliées entre elles notamment par des ponts disulfures. Cette protéine fibreuse est responsable de la solidité des cheveux et des ongles.

(1) Beer C et al., A clinical trial to investigate the effect of Cynatine HNS on hair and nails parameters. Hindawi Volume 2014, ID641723.

(2) Hexsel D et al., Oral supplementation with specific bioactive collagen peptides improves nail growth and reduces symptoms of brittle nails. J Cosmet Dermatol 2017 Dec; 18(4): 520-526.

(3) Yagoda MR et al., A nutritional supplement formulated with peptides, lipids, collagen and hyaluronic acid optimizes key aspects of physical appearance in nails, hair and skin. Journal of Nutrition & Foods Sciences, 2014, 55 :

La cystéine joue un rôle essentiel dans la structure de la kératine et entre à hauteur d'environ 14 % dans la composition des cheveux et de 10 % dans celle des ongles. Le soufre et les acides aminés soufrés jouent ainsi un rôle important pour leur solidité.

La présence de vitamine B6, sous sa forme active de phosphate de pyridoxal, augmente l'incorporation de la cystéine dans la kératine.

La vitesse de repousse, la synthèse protéique et le diamètre des fibres capillaires dépendent de la biodisponibilité de la cystéine. Des tests *in vitro* indiquent qu'une diminution de la teneur en cystéine du follicule pileux entraîne une réduction dose-dépendante de la vitesse de croissance du cheveu. Il existe cependant peu d'études démontrant l'intérêt d'une supplémentation en cystéine pour la santé des cheveux et des ongles.

La lysine est également indispensable à la qualité des cheveux. Son apport insuffisant par l'alimentation peut les rendre fragiles, fins et mous. Cet acide aminé a également un impact non négligeable sur l'absorption du fer et du zinc. Les aliments riches en lysine sont ceux qui sont riches en protéines comme les œufs, la viande, certains poissons tels le cabillaud et les sardines, des fromages tels le parmesan ainsi que le soja, les haricots ou les pois.

DES ACIDES GRAS EN QUANTITÉ SUFFISANTE POUR L'HYDRATATION

Les céramides, les acides gras oméga-3 et oméga-6 sont importants pour l'hydratation des cheveux. Des apports insuffisants peuvent être responsables de leur chute.

Cent-vingt femmes en bonne santé ont participé à une étude randomisée, contrôlée qui a duré six mois et a évalué l'effet d'une supplémentation en oméga-3 et oméga-6 associés à des antioxydants. Les résultats indiquent, chez les sujets supplémentés, une réduction de la chute de cheveux, et une amélioration de leur diamètre et de leur densité⁽⁴⁾.

LA BIOTINE RENFORCE LA SOLIDITÉ DES ONGLES

La biotine est une vitamine du groupe B présente en faible quantité dans de nombreux aliments. Les déficiences sont difficiles à mesurer en raison de l'absence d'essais techniques pour détecter sa concentration dans le sang. Par contre, elles peuvent se traduire par des cheveux fins, fréquemment accompagnés d'une perte de couleur. Chez un pourcentage non négligeable de femmes se plaignant de perdre leurs cheveux, les niveaux sériques de biotine sont faibles et, dans ce cas, sa supplémentation peut avoir des effets bénéfiques⁽⁵⁾.

Les déficiences en biotine sont relativement rares. Elle est en effet produite par des bactéries intestinales. Cependant,



cette production peut être altérée en cas de déséquilibre du microbiote intestinal. Elle est apportée également par de nombreux aliments. Les œufs, les flocons d'avoine, les germes de blé en sont particulièrement riches. On la trouve aussi, dans de moindres quantités, dans les épinards, les tomates ou les carottes.

Des études sur animaux ont montré qu'une supplémentation en biotine est particulièrement positive pour les ongles dont elle renforce la dureté et l'intégrité de la structure⁽⁶⁾. Les effets bénéfiques de la biotine sur la santé et l'apparence des ongles sont établis depuis près de trente ans. En 1989, une étude avait montré qu'une supplémentation quotidienne avec 2,5 mg de biotine renforçait la fermeté et la dureté des ongles chez 91 % des sujets traités pendant environ cinq mois et demi⁽⁷⁾. Une année plus tard, une autre étude réalisée en Suisse montrait une augmentation de 25 % de l'épaisseur des ongles après une supplémentation en biotine pendant trois à six mois⁽⁸⁾.

(4) Le Floc'h C et al., Effect of a nutritional supplement on hair loss in women. *J Cosmet Dermatol*. 2015 Mar; 14(1):76-82.

(5) Trüeb RM. Serum biotin levels in women complaining of hair loss. *Int J trichology* 2016 Apr-Jun; 8(2): 73-7.

(6) Comben N, et al., Clinical observations on the response of equine hoof defects to dietary supplementation with biotin. *Vet Rec*. 1984; 115(25-26): 642-5.

(7) Floersheim GL. Treatment of brittle fingernails with biotin. *Z Hautkr*. 1989; 64(1): 41-8.

(8) Hochma, L.G. et al., Brittle nails: a response to daily biotin supplementation, *Cutis*, 1993 Apr, 51(4): 303-5.



LE SILICIUM, INDISPENSABLE À LA SANTÉ DES CHEVEUX ET DES ONGLES

Le silicium est un minéral essentiel à la santé de la peau, des os, des cheveux et des ongles. L'enveloppe extérieure des cheveux, qui leur donne leur solidité et leur élasticité, en est riche. Des cheveux avec une forte concentration de silicium sont plus brillants, plus lustrés et tombent moins facilement. Dans les ongles, il est également le minéral prédominant. Des ongles fragiles et cassants constituent un signe de sa déficience.

Le silicium est apporté principalement par les aliments d'origine végétale. Les céréales, les fruits et les légumes représentent environ 75 % de son apport. La viande et les produits laitiers en contiennent des niveaux relativement faibles. Cependant, sa biodisponibilité dans ces aliments fait débat.

Un apport en silicium stimule la production du collagène de type I par les fibroblastes. Il améliore le fonctionnement et la réparation des tissus conjonctifs. Quarante-huit femmes âgées de 40 à 65 ans ont été enrôlées dans une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo. Elles ont reçu quotidiennement, pendant vingt semaines, 10 mg de silicium stabilisé par de la choline ou un placebo. Les résultats montrent que cette prise a renforcé les ongles et les cheveux et les a rendus nettement moins fragiles⁽⁹⁾. Dans un second essai, 48 femmes avec des

cheveux fins ont reçu 10 mg par jour de silicium ou un placebo pendant neuf mois. À la fin de l'étude, les cheveux des femmes qui avaient consommé du silicium étaient plus épais et leur élasticité avait été améliorée⁽¹⁰⁾.

LE ZINC INTERVIENT DANS LA SYNTHÈSE DE LA KÉRATINE

Le zinc est un minéral essentiel qui joue un rôle important dans la croissance et la vitalité des ongles et des cheveux. Il active des enzymes qui stimulent la transformation de protéines qui ont des ponts disulfures indispensables à la construction des cheveux. Grâce à ses propriétés anti-oxydantes, il apporte une protection contre les radicaux libres. Ce minéral intervient également dans la synthèse des acides gras essentiels qui nourrissent les tissus qui entourent le bulbe capillaire et préviennent leur dessèchement. Il est par ailleurs indispensable à la mobilisation de la vitamine A qui, grâce à sa solubilité dans les graisses, participe à l'hydratation des cheveux, les protège et aide à les rendre résistants.

Une carence en zinc peut fragiliser les ongles et les cheveux. Elle peut provoquer un ralentissement de la croissance des cheveux et rendre les ongles cassants et dédoublés. On observe fréquemment de faibles concentrations de zinc chez les personnes présentant des pertes de cheveux⁽¹¹⁾.

LES PROMESSES DU GINSENG

Le ginseng ou Panax ginseng C.A. Meyer est traditionnellement utilisé en Orient comme plante médicinale depuis plus de 4 000 ans. Le mot ginseng provient de *Jin (gin)* qui signifie *homme* et de *Chen (seng)* qui veut dire *créature*. C'est une plante herbacée que l'on trouve notamment au Canada, aux États-Unis, au Japon et en Chine. Mais c'est seulement dans certaines régions de Corée et de Mandchourie qu'elle se développe vraiment de façon optimale.

Le ginseng est cultivé en Corée depuis plus d'un demi-siècle, alors qu'il n'est apparu aux États-Unis qu'à la fin du XIX^e siècle. Il ne parvient en Europe que vers le Moyen Âge et n'attire pas l'attention des Français avant le XVII^e siècle. À cette époque, il est utilisé par de nombreux médecins comme remède pour soigner les maux les plus divers. Au XIX^e siècle, le ginseng fait son entrée dans la pharmacopée française sous le nom de Panax ginseng C.A. Meyer (Meyer étant le nom du premier botaniste à l'avoir décrit).

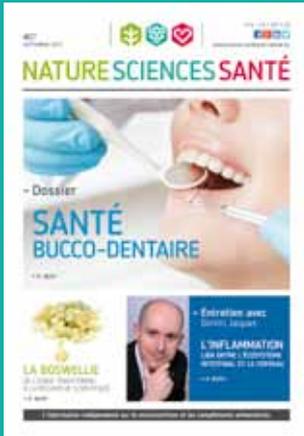
Les principes actifs du ginseng sont les ginsénosides. Plusieurs études sur des modèles animaux suggèrent qu'ils pourraient favoriser la croissance des cheveux. Chez des souris irradiées, leur administration supprime l'apoptose des follicules des poils. De l'extrait de ginseng stimule la croissance de follicules de poils de murins en culture de façon dose-dépendante. Le ginsénoside Rb1 a été identifié comme potentiel ingrédient actif. De plus, une étude rapporte que la supplémentation orale avec du ginseng a accru la densité des cheveux de sujets présentant une alopecie androgénique. Une étude sur des cellules humaines suggère que le ginseng pourrait effectivement promouvoir la croissance des cheveux chez l'homme. Reste à réaliser des études cliniques randomisées et contrôlées pour confirmer ces données⁽¹²⁾.

(9) Barel A et al., Effect of oral intake of choline-stabilized orthosilicic acid on skin, nails and hair in women with photodamaged skin. Arch Dermatol Res (2005) 297: 147-153.

(10) Wickett RR et al., Effect of oral intake of choline-stabilized orthosilicic acid on hair tensile strength and morphology in women with fine hair. Arch Dermatol res 2007 Dec; 299(10): 499-505.

(11) Kil MS et al., Analysis of serum zinc and copper concentrations in hair loss. Ann Dermatol 2013 Nov; 25(4): 405-409.

(12) Park GH et al., Red ginseng extract promotes hair growth in cultured human hair follicles. J med Food 2015 Mar 1; 18(3): 354-362.



VOUS POUVEZ AUSSI
COMMANDER
 VOS NUMÉROS
À L'UNITÉ
 VERSION PAPIER OU PDF
 SELON LES SUJETS
 QUE VOUS AIMEZ...
 (VOIR DERNIÈRE DE COUVERTURE)

